

Année 1900

THÈSE

N°

204

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 14 février 1900, à 1 heure.

PAR

Charles MADRU

Né à Angeot (Territoire de Belfort), le 1^{er} octobre 1873

LA

GLANDE SALIVAIRE
DES DIABÉTIQUES

Président : M. POTAIN, profes

Juges : MM.

{ CH. RICHET, professeur.
LETULLE et HEIM, agrégés

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEUR

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1900



UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen.		M. BROUARDEL
Professeurs		MM.
Anatomie.		FARABEUF.
Physiologie.		CH. RICHET.
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		BOUCHARD.
Pathologie médicale	}	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.		DEBOVE.
Anatomie pathologique.		LANNELONGUE.
Histologie		CORNIL.
Opérations et appareils.		MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et Matière médicale.		BERGER.
Thérapeutique		POUCHET.
Hygiène		LANDOUZY
Médecine légale		PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.		BRISSAUD.
		CHANTEMESSE.
Clinique médicale	}	POTAIN.
		JACCOUD.
		HAYEM.
		DIEULAFOY.
Maladies des enfants.		GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'en- céphale.		JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux.		RAYMOND.
Chirurgie	}	DUPLAY.
		LE DENTU.
Ophtalmologie		TERRIER
Otologie et rhinologie		TILLAUX.
Maladies des urinaires		PANAS.
Maladies des femmes		GUYON.
Maladies des enfants		BUDIN.
		PINARD.

Agrégés en exercice.

GREZ.	LEJARS.	THIROLOIX.
RE.	LEPAGE.	THOINOT.
URE	MARFAN.	VAQUEZ.
UCHER	MAUCLAIRE.	VARNIER.
LES DE LA	MENETRIER	WALLICH.
OURETTE.	MERY.	WALTHER.
RTMANN	ROGER.	WIDAL.
NGLOIS.	SEBILEAU.	WURTZ.
UNOIS.	TEISSIER.	
GUEU.	THIERY.	

Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.
 Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POTAIN

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Institut

Commandeur de la Légion d'honneur

INTRODUCTION

Les lésions des différentes parties du tube digestif constituent un des chapitres les plus importants de l'anatomie pathologique du diabète sucré : celles de l'estomac, du foie et du pancréas ont notamment été décrites par plusieurs auteurs.

Les altérations des glandes salivaires chez le diabétique, pour moins importantes qu'elles soient, n'en constituent pas moins un point intéressant à fixer.

Nous dirons tout d'abord que nous avons eu surtout en vue dans cette étude le diabète constitutionnel ou diabète gras, maladie générale à opposer au diabète maigre ou pancréatique, maladie locale à retentissement secondaire sur l'organisme entier.

L'étude des altérations des glandes salivaires propres au diabète semble de date toute récente : les plus récents traités ne font pas mention de ces dernières. Nous n'avons pu trouver comme publications relatives à ce sujet, que celles de Lefas (1) et de Harris (2).

Nous avons voulu pour fixer notre opinion personnelle examiner les glandes salivaires dans deux cas de diabète :

Nous pouvons ainsi, à côté des observations précédentes,

(1) *Soc. de Biol.*, 28 janv. 1899.

(2) *The Boston Med. and Surg. Journal*, 18 mai 1899.

apporter notre contribution à ce point de la pathologie glycosurique.

Pour rendre cette étude plus complète, nous avons été amené à envisager également les infections suppurées banales qui chez le diabétique comme chez les autres malades cachectiques peuvent se développer dans les glandes salivaires.

Enfin nous terminerons ce travail par une étude de la sécrétion salivaire chez les diabétiques, et nous nous efforcerons de rechercher la pathogénie des altérations salivaires chez ces mêmes malades.

Mais avant de commencer ce travail qui clôture nos études médicales, avant d'aborder la pratique journalière des principes et des connaissances que nos excellents maîtres se sont efforcés de nous inculquer, nous tenons à leur témoigner ici tous nos sentiments de respectueuse gratitude.

Nous avons commencé nos études à l'École de Médecine de Besançon. Que nos premiers maîtres, et particulièrement MM. les professeurs Mandereau, Henri Bruchon et Prieur qui nous ont prodigué avec les richesses de leur enseignement de nombreuses marques de bienveillance et de sympathie, reçoivent l'expression de notre reconnaissance pour le dévouement avec lequel ils ont guidé nos débuts.

A Paris, M. le docteur André Petit, médecin des Hôpitaux, nous a fait l'honneur de nous accepter comme stagiaire : pendant un an passé dans son service, nous avons pu tout à loisir étudier la pathologie et la clinique des

maladies du cœur. Nous sommes heureux de lui témoigner publiquement notre profond et respectueux attachement en même temps que notre bien vive gratitude pour la sollicitude avec laquelle il interrogeait chacun de ses élèves, essayant de nous donner cette « pratique » si difficile à acquérir au milieu de l'encombrement des grandes Facultés.

Pendant notre cinquième année d'études, nous avons suivi avec beaucoup d'intérêt les magistrales leçons de clinique chirurgicale de M. le professeur Tillaux : ce maître éminent nous a largement fait bénéficier de son enseignement clair, pratique et empreint d'une sollicitude toute paternelle dont il a le secret : nous le prions d'agréer l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

M. le professeur Budin, dans le service duquel nous avons eu la bonne fortune de faire notre stage obstétrical, et dont les savantes leçons nous ont permis de nous perfectionner dans l'art des accouchements s'est acquis de larges droits à notre gratitude.

M. Lefas, interne à l'hôpital de la Charité, nous a non seulement donné l'idée de ce travail, mais il nous en a encore fourni les principaux éléments : une grande partie de notre œuvre en effet n'est que l'exposé de ses recherches personnelles. En nous permettant de travailler sous sa direction dans son laboratoire, il nous a évité bien des tâtonnements infructueux : sans son appui constant, sans ses conseils éclairés, il nous eut été difficile de surmonter les difficultés de la partie anatomo-pathologique de cette étude. Aussi, par l'intérêt qu'il nous a toujours porté, par

la bienveillance qu'il nous a sans cesse témoignée, nous a-t-il créé des obligations de vive reconnaissance que nous n'aurons garde d'oublier.

M. le professeur Potain nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse inaugurale : qu'il veuille bien agréer ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

CHAPITRE I

Lésions glandulaires non-infectieuses

La plupart des auteurs qui ont étudié la question des lésions des glandes salivaires ont porté leurs investigations sur les seules glandes sous-maxillaires : ces dernières sont en effet d'extraction facile à l'autopsie sans mutilation de la face ; de plus leur structure se prête mieux aux constatations histologiques, ces glandes étant lobulées d'une façon plus nette que les parotides ou que les sublinguales ; de plus enfin la forme de leur acini et de leurs cellules acineuses est d'une étude bien plus aisée, quand il convient surtout de rechercher et d'apprécier des altérations souvent peu étendues.

Nous exposerons d'abord en quelques lignes la *technique* suivie par nous pour l'examen des glandes salivaires. L'organe étant enlevé en entier et débarrassé du tissu cellulo-graisseux qui l'entoure, est pesé. Il est ensuite sectionné et divisé en plusieurs fragments : les uns sont immergés dans le liquide de Muller ou mieux dans l'alcool à 90°, les autres sont placés pendant quelques jours dans le liquide de Flemming, solution d'acide osmique à 10/0 ou mieux dans le liquide de Marchi, mélange de deux tiers de liquide de Muller et de un tiers d'acide osmique à 1 p. 0/0 :

c'est sur ces derniers fragments que l'on recherche l'existence de la graisse et sa topographie.

Les divers colorants usuels (thionine phéniquée, carmins, hématoxyline) donnent de très bons résultats.

L'étude est encore facilitée par ce fait que les glandes salivaires ne s'altèrent pas rapidement après la mort : au bout de 24 heures, délai légal des autopsies, leur structure histologique est encore parfaitement nette. A ce point de vue ces glandes diffèrent beaucoup du pancréas.

Il conviendrait de ne pas omettre de rechercher sur quelques fragments frais broyés dans un véhicule liquide l'existence de glycose. Malheureusement en ce qui concerne ce travail, cette recherche n'a pas été pratiquée.

Nous exposerons successivement dans cette partie de notre étude les lésions des canaux excréteurs, celles des vaisseaux et du tissu conjonctif interstitiel, enfin les altérations des cellules glandulaires proprement dites.

Mais il convient auparavant de signaler l'aspect morphologique de ces glandes. Ces dernières dans le diabète, mis à part les cas dans lesquels il y a eu infection, et qui, par conséquent seront décrits plus loin en étudiant les parotidites diabétiques, présentent le fait particulier de n'être pas notablement augmentées de volume. Au contraire Harris a signalé une atrophie pouvant se traduire par une diminution de poids de près de moitié. Dans l'observation de Lefas la glande sous-maxillaire était cependant légèrement augmentée de volume.

La forme extérieure de l'organe est conservée ; sa coloration est peu changée ; elle est gris terne, d'aspect

cendré. Sa consistance est toujours molle et flasque se laissant facilement aplatir par une légère pression entre les doigts. La lobulation et l'aspect des grains glandulaires sont toujours nettement visibles.

En ce qui concerne les lésions histologiques, suivant l'ordre adopté, nous envisagerons d'abord les lésions des conduits excréteurs.

a). Lésions des canaux excréteurs.

Il convient en ce qui concerne les canaux, d'envisager séparément les gros canaux situés dans le tissu conjonctif interlobulaire, puis les moyens et les petits canaux. Les premiers sont le plus souvent lésés : leurs altérations peuvent même dans certains cas résumer toutes les lésions de la glande de certains diabétiques. L'altération que l'on y rencontre est toujours du même type : elle consiste en une dégénérescence granulo-graisseuse de la paroi du canal. Sans doute il est assez rare d'observer sur les préparations des gouttelettes graisseuses, volumineuses, laissant après passage dans les réactifs habituels des vacuoles bien visibles, mais l'acide osmique montre toujours des granules noirâtres de volume variable dans les cellules épithéliales formant le revêtement de ces canaux. Ces cellules sont opaques et granuleuses : arrivées à un degré plus avancé d'altération quelques-unes de ces cellules se détachent et tombent dans la lumière du conduit où on les reconnaît parfois plus ou moins altérées ou encore sous forme d'un détritux granuleux renfermant

quelques noyaux qui se colorent suffisamment pour être reconnaissables.

Souvent il se joint à cette altération une multiplication cellulaire et l'on trouve des points dans lesquels les cellules épithéliales se pressent en désordre, formant plusieurs assises superposées d'éléments mal ordonnancés.

Les moyens et les petits canaux salivaires sont en général moins touchés. Ils montrent cependant dans la grande majorité des cas des lésions identiques reproduisant d'une façon atténuée celles des canaux de premier ordre.

La paroi même des canaux ne paraît épaissie que lorsqu'il existe une sclérose assez étendue dans le lobule. Dans ce cas les canaux sont déformés et leur lumière est considérablement rétrécie.

La teinture d'iode ou la solution iodo-iodurée de Gram colore fortement en brun acajou cette paroi ; cette réaction dite du glycogène s'observe pour peu que la coupe ait séjourné quelques minutes dans le liquide ; on la retrouve alors même que le parenchyme glandulaire et les vaisseaux ne la présentent pas ou la présentent d'une façon peu concluante.

b). Vaisseaux. — Nerfs.

Un fait banal évidemment est la congestion ou mieux la réplétion sanguine des veines de quelques canaux. Elle est des plus fréquente et souvent lorsqu'elle fait défaut on peut affirmer qu'il n'existe pas d'altérations ou seulement des lésions des gros canaux.

Fréquemment et sans qu'il y ait aucun rapport avec une complication infectieuse présentée par le malade dans les derniers jours de son existence, tuberculose pulmonaire par exemple, le sang de ces veines renferme de nombreux leucocytes nullement comparables aux globules de pus.

La tunique des veines peut être augmentée d'épaisseur. Le fait est rare si l'on compare ces vaisseaux aux artères, et dans tous les cas cette sclérose n'arrive jamais au même degré que chez ces dernières.

Les artérioles présentent outre l'épaississement de leurs couches externe et moyenne une tuméfaction des cellules endothéliales de leur tunique interne. Ces cellules peuvent même être en voie de desquamation. On voit également dans le calibre des artères de petits thrombus granuleux mêlés parfois de cellules desquamées et n'obturant pas toute la lumière du vaisseau.

L'acide osmique ne révèle pas de granulations graisseuses dans les parois vasculaires. Celles-ci peuvent donner une teinte acajou par l'iode, mais ce fait est beaucoup moins fréquent que pour les canaux excréteurs.

Si l'on fait agir sur les coupes le violet de méthyle, puis qu'on les plonge dans l'acide acétique (procédé de Küssmaul) on n'obtiendra jamais la teinte rougeâtre caractéristique de la dégénérescence amyloïde.

Le procédé de Kühne (kristal violet et carbonate d'ammoniaque, puis fluoresceïne) ne montre pas également la couleur rouge de la dégénérescence hyaline.

Les nerfs que l'on peut trouver sur les préparations ne paraissent pas altérés.

e). Modifications du tissu conjonctif.

C'est ici que se place un des points intéressants de ce travail. Tout d'abord disons que l'on n'observe pas de surcharge graisseuse comme on pourrait le supposer vu la fréquence de celle-ci au niveau des différents viscères dans le cas de diabète gras : à ce point de vue les glandes salivaires diffèrent notablement du pancréas. L'acide osmique montre bien il est vrai quelques vésicules adipeuses dans le tissu périlobulaire, mais ces vésicules sont peu nombreuses, en nombre moins considérable que dans les glandes normales de l'adulte, à plus forte raison du vieillard.

La valeur de la surcharge graisseuse ou infiltration simple est souvent négligeable : chez les sujets ayant dépassé 60 ans, elle peut être attribuée à la sénilité. Nous savons en effet que Pilliet (1) a décrit comme altération sénile une infiltration adipeuse du tissu conjonctif inter et périlobulaire, infiltration qui a un degré plus avancé pénètre même dans les lobules ; de telle sorte, qu'autour des lobules on voit au lieu du tissu celluleux renfermant normalement des vésicules adipeuses en nombre modéré, une sorte de grillage dont les mailles sont occupées par des cellules graisseuses volumineuses et qui ne s'interrompt qu'en de rares points pour laisser passer les vaisseaux et canaux interlobulaires ; de plus, les lobules sont criblés de cellules adipeuses tendant à former de

(1) Pilliet : Recherches sur la glande sous-maxillaire des vieillards. *Soc. Anat.*, 1890.

petits territoires qui découpent irrégulièrement le parenchyme glandulaire. Rappelons cependant qu'à l'état normal chez l'adulte il n'est pas rare d'observer à la périphérie des lobules quelques vésicules adipeuses assez peu nombreuses, en plein tissu glandulaire. L'infiltration graisseuse du tissu conjonctif du lobule lui même est toujours modérée dans les cas de diabète que nous avons examinés ; elle ne dépasse pas ce que l'on observe normalement.

Nous arrivons à la sclérose ; cette dernière existe ou non, mais elle est fréquente. Elle est à la fois périlobulaire et intralobulaire.

A un premier degré le tissu conjonctif interlobulaire est hyperplasié ; il tend à étouffer et à faire disparaître les vésicules adipeuses normalement situées en ce point, en un mot à transformer ce tissu formé de mailles peu serrées en bandes conjonctives constituées par des faisceaux de fibrilles adultes ondulées peu denses.

A un degré plus avancé ce tissu conjonctif garde toujours ses caractères adultes, élargit ses travées et paraît former des faisceaux plus serrés. Enfin à un degré ultime la sclérose interlobulaire, isole chaque lobule.

Dans le lobule la sclérose est toujours plus accusée au centre qu'à la périphérie ; ce fait tient à ce que c'est à ce niveau qu'existe déjà à l'état normal un peu de tissu conjonctif entourant les vaisseaux et canaux de deuxième ordre. Cette sclérose intralobulaire est soit diffuse soit fragmentante ; dans ce dernier cas elle est plus évidente et conserve les caractères adultes qu'elle présentait autour du lobule. On peut même trouver de véritables plaques fibreuses

intralobulaires tenant la place d'un nombre plus ou moins considérable d'acini.

Rarement ces derniers sont entourés d'un léger cercle fibreux ; cette sclérose mono-acineuse toujours discrète s'observe dans les cas présentant le maximum des altérations des cellules glandulaires.

On n'observe en général pas d'infiltration embryonnaire du tissu conjonctif. Ce fait est important et indique bien qu'il ne s'agit pas là de lésions inflammatoires d'origine infectieuse ; mais d'une altération conjonctive se développant lentement. Notons cependant que dans le cas de Harris il existait des cellules rondes au voisinage des vaisseaux et des canaux et même en plein lobule ; il s'agit alors pour nous selon toute vraisemblance d'une infection secondaire surajoutée et récente.

d). Lésions glandulaires.

Normalement on peut dire que les cellules acineuses des glandes salivaires ne renferment pas de graisse si l'on excepte quelques granulations rares et presque imperceptibles. Chez les diabétiques au contraire on remarque le plus souvent par l'action de l'osmium de nombreuses et en général fines granulations noirâtres dans ces mêmes cellules. Les acini sont irrégulièrement frappés et à côté d'acini en voie de dégénérescence graisseuse manifeste, on observe souvent des groupes presque intacts.

Les granulations sont régulièrement réparties dans le tissu cellulaire.

Il est difficile de juger la question par l'examen des seules coupes fixées et colorées par les méthodes usuelles. Cependant lorsque la dégénérescence est un peu accusée on voit que la partie centrale des cellules acineuses s'émultionne en un détritüs finement granuleux. En même temps les noyaux bien que visibles se colorent plus faiblement et abandonnent la base des cellules pour se disséminer en désordre dans l'acinus. Ce bouleversement des noyaux donne parfois l'impression d'une prolifération nucléaire plus apparente que réelle. La tuméfaction trouble que l'on observe n'est probablement dans beaucoup de cas qu'une dégénérescence granulo-graisseuse, passant inaperçue par suite du défaut d'imprégnation osmique.

Nous arrivons à une lésion assez difficile à observer si l'on emploie pas les très forts grossissements, nous voulons parler de la nécrose vitreuse des cellules glandulaires. Cette lésion consiste essentiellement en un aspect clair et réfringent de la plupart des cellules de l'acinus : au milieu de cette substance vaguement réticulée qui remplit tout ce dernier on voit parfois une ou deux cellules à noyaux non colorés d'apparence vitreuse.

Signalée par Lefas qui a retrouvé dans le pancréas du même malade une altération identique, cette lésion paraît avoir été vue également par Harris, dans les deux organes d'un diabétique. Cette nécrose vitreuse a des points communs avec la nécrose de coagulation dont elle représente sans doute une des modalités. Elle a également des points de ressemblance, avec l'altération hyaline des cellules, des

tubes contournés du rein diabétique, décrite par Armanni, vue également dans les anses de Henley par Ebstein et signalée par lui, sous le nom de gonflement diabétique des épithéliums du rein. Mais il convient de faire remarquer que si l'on applique à de telles préparations le procédé de Kühne (kristal violet et fluoresceïne) on ne constate pas la teinte rougeâtre, donnée comme caractéristique de la dégénérescence hyaline.

Dans les cas où la sclérose est très accusée on peut observer l'hypertrophie acineuse analogue à celle que M. Klippel a signalée dans le pancréas infectieux (1).

Avant de clore ce chapitre concernant des lésions dont la pathogénie sera discutée plus loin, (Chap. III) nous devons auparavant nous demander quelle valeur peut avoir la constatation de la réaction du glycogène sur les coupes histologiques de glandes diabétiques. Il est assez difficile à l'heure actuelle de se prononcer sur ce fait, cependant nous le croyons de peu d'importance. Nous savons, en effet, que le glycogène se retrouve non seulement dans le foie des individus normaux, mais dans un assez grand nombre de points de l'économie, notamment les muscles striés.

Cl. Bernard limitait la présence du glycogène au foie et aux muscles. Pour lui, la fonction glycogénique diffuse au début et disséminée chez le fœtus sur divers points, se concentrait peu à peu dans les deux organes précédents (2).

(1). *Arch. gén. de médecine*. Novembre 1897.

(2) Cl. BERNARD : Lec. sur la glycogénie (*Revue scientifique*, 1872).

Rouget avait cependant déjà montré (1) que par la réaction iodée on décelait le glycogène dans un grand nombre de tissus, notamment la rate, le pancréas, les cellules de l'épithélium du vagin et de l'utérus, etc.. Pavy (2) a trouvé le glycogène dans le cerveau, le sang et l'urine de sujets normaux. Plus récemment M. Brault a signalé la présence du glycogène dans certaines tumeurs et en a même déduit des indications au point de vue du pronostic (3).

Enfin en ce qui concerne les glandes salivaires, il est fréquent de constater chez l'adulte une réaction iodée positive (4).

Nous avons donc suffisamment montré que la présence du glycogène dans les glandes salivaires de l'adulte ne présente rien de spécial au diabète.

(1) ROUGET : Des substances amyloïdes, de leur rôle etc., (*Journal de la physiologie*, 1889).

(2) PAVY : *The Lancet*, juillet 1881 et août 1874; *Med. Times and Gaz.*, mars 1879.

(3) BRAULT : *Acad. des Sciences*. Nov. 1894; *Presse médicale* janv. 1898.

(4) LEFAS : Communication orale.

CHAPITRE II

Lésions glandulaires infectieuses

Il est vraisemblable de supposer *a priori* que le diabète fournit un terrain spécialement préparé pour l'infection des glandes salivaires : en effet la sécheresse de la bouche et la débilité de l'organisme, facteurs essentiels de l'apparition des parotidites dites cachectiques, se trouvent au plus haut degré dans cette affection. Si l'on ajoute la présence très fréquente du glycosé dans la salive (on sait que nombre d'organismes inférieurs se développent et se reproduisent avec la plus grande facilité dans les milieux sucrés) nous pouvons déjà dire que tout concourt à nous faire supposer que les parotidites suppurées sont fréquentes chez les diabétiques.

En recherchant dans les traités cliniques même les plus récents on est étonné de voir le peu de lignes que les auteurs consacrent à ces accidents infectieux du diabète : ils ne citent pas spécialement cette affection comme terrain sur lequel évolue fréquemment l'abcès salivaire. Ce fait semble provenir de ce que la rareté des parotidites diabétiques est réelle. Sans doute nous n'avons pas la prétention d'avoir recherché toutes les observations de parotidites au cours du diabète, mais nous pouvons cependant affirmer qu'elles ne sont pas fréquentes.

Ces infections rentrent dans le cadre des infections salivaires primitives deutéropathiques ; les facteurs étiologiques jouant le rôle de causes prédisposantes ont été énumérés plus haut : c'est chez des diabétiques arrivés à la période cachectique, notamment chez ceux atteints de tuberculose pulmonaire que l'on a pu signaler l'existence de ces inflammations parotidiennes. La cause déterminante est un microbe du pus, streptocoque ou staphylocoque. La voie suivie par ces derniers pour pénétrer dans la glande est toujours la voie canaliculaire.

Nous savons du reste depuis le travail de Claisse et Dupré (1) que la majorité des parotidites quelles qu'elles soient ont leur origine dans une infection des canaux de la glande. Galippe n'a-t-il pas montré qu'à l'état physiologique il existait dans les principaux conduits des glandes salivaires des colonies microbiennes pouvant sous des influences variées, proliférer et remonter au sein du parenchyme.

Le début de ces parotidites est celui de toutes les infections semblables survenant chez des cachectiques. En 24 heures on voit apparaître spontanément une saillie très nette derrière la branche montante du maxillaire inférieur (2). Cette tuméfaction est toujours unilatérale au début du moins. En une journée le gonflement s'accuse notablement, la peau à ce niveau peut être d'une rougeur

(1) P. Claisse et E. Dupré : Les infections salivaires. *Arch. de Med. Exp. et d'Anat., Path.* 1^{er} janvier et 1^{er} mars 1894, nos 1 et 2.

(2) Nous ne visons dans cette description que la localisation parotidienne n'ayant pas trouvé de relations de sous-maxillite diabétique : à part son siège tout est comparable en elle à la parotidite.

intense s'étendant jusqu'au cuir chevelu ou au contraire être seulement légèrement rosée. De même les douleurs sont souvent de faible intensité, quelquefois absentes ou voilées par l'état de prostration du malade : cependant elles existent toujours à un certain degré à la pression.

Par contre ce qui ne manque jamais c'est la présence d'un œdème collatéral très accusé et relativement très étendu, se propageant à la paupière inférieure, à la région préauriculaire massétérine et sous-maxillaire correspondantes. Cet œdème masque le volume véritable de la tuméfaction parotidienne et paraît souvent assez alarmant. Cependant la recherche de la fluctuation est négative, du moins en ce qui concerne la fluctuation vraie (1) : on perçoit seulement un empâtement dur ne gardant pas l'empreinte du doigt. Si ne se fiant pas à cette sensation douteuse on retarde l'intervention chirurgicale, et que le malade survive plusieurs jours, on voit le plus souvent au bout de 48 heures, l'œdème diminuer et disparaître en partie, se localisant au niveau même de la région parotidienne. Si au contraire, on est intervenu, l'incision ne donne issue qu'à une quantité peu abondante de pus, et rarement le tissu glandulaire fait hernie à travers la boutonnière aponevrotique.

Il existe pendant la durée de l'affection une température de 38, 5 à 39° atteignant parfois 40 degrés. La bouche est

(1) La suppuration envahit à peu près constamment et très vite, toute l'épaisseur de la glande, mais en raison de la texture très serrée du stroma de la parotide, le pus se collecte difficilement, reste longtemps à l'état d'infiltration, de telle sorte qu'il n'existe pas de fluctuation véritable.

sèche, la prostration très accusée ; le malade décline très rapidement et succombe au bout de trois à dix jours après avoir présenté dans certains cas un début de parotidite symétrique du côté jusqu'alors respecté.

A l'autopsie la glande enlevée pèse de 40 à 50 grammes. A la coupe elle apparaît nettement lobulée : ses lobules sont d'aspect stéatosé ou bigarré de gris et de rouge ; cette dernière teinte est disposée de préférence à la périphérie des lobules qui apparaissent ainsi pâles et entourés d'un cercle echymotique. On ne trouve pas de collections purulentes volumineuses, mais dans certaines observations la coupe apparaissait farcie de petits abcès miliaires : ces derniers semblent limités par les travées conjonctives interlobulaires sensiblement élargies. Toujours la pression fait sourdre à la surface de la coupe quelques gouttelettes purulentes sortant pour la plupart de l'orifice des petits canaux.

L'examen bactériologique de ce pus décèle le streptocoque ou le staphylocoque : le pneumocoque peut être associé à un des microbes précédents.

Les coupes histologiques d'une telle glande montrent tout d'abord que l'élargissement des travées conjonctives interlobulaires est dû à un œdème très accusé et non à de la sclérose. On peut constater une infiltration embryonnaire plus ou moins considérable de ce tissu. Nous empruntons à MM. Claisse et Dupré, pour ce qui est de la description des lésions infectieuses les détails suivants (1) :

(1) Et. Anat. — Path. de quelques cas de parotidites. *Soc. Anat.* 12 janvier 1894, p. 34.

Il existe deux sortes de lésions, les premières nettement infectieuses, les secondes constituant des lésions atténuées de voisinage. Les premières canaliculaires surtout, sont irrégulières dans leur distribution et comme elles commandent par leur topographie celles des altérations parenchymateuses, elles donnent à l'ensemble de la lésion un aspect bigarré qui rappelle l'aspect de certaines bronchopneumonies. Au niveau des canalicules envahis la cavité du conduit est comblée par des leucocytes et des cellules épithéliales desquamées et déformées. L'épithélium canaliculaire n'est pas toujours détruit : dans les points où il persiste, ses cellules sont irrégulières, inégales et se mêlent au contenu de la cavité. Dans d'autres points il a conservé a peu près son intégrité.

Sur d'autres coupes l'épithélium a complètement disparu, mais la forme du conduit est encore reconnaissable. Dans ces derniers cas le canal est entouré d'une auréole embryonnaire inflammatoire. Cette auréole se retrouve encore, mais moins intense à des niveaux où les lésions épithéliales sont moins avancées.

Telles sont les premières phases du processus destructif dont le dernier terme est représenté par la disparition de la paroi du canal qui devient méconnaissable ; alors se constitue un petit abcès miliaire qui va s'élargir, et peu à peu envahir le parenchyme.

Les vaisseaux sont dilatés et l'on rencontre au niveau des foyers d'infections quelques petits amas hémorrhagiques. Nous n'avons pas eu l'occasion de constater de lésions notoires d'artérite ou de phlébite sur les vaisseaux d'un certain calibre. Cette participation secondaire, et en

quelque sorte accessoire, du système vasculaire aux altérations de la glande, s'explique par la systématisation canaliculaire de l'infection, le mode d'extension des lésions et de l'extrême rapidité du processus.

Les lésions des culs-de-sac glandulaires sont assez variés. Tantôt il s'agit d'un simple catarrhe, léger degré de distension de la cavité qui contient quelques débris cellulaires. Ailleurs les acini aplatis et tassés semblent être peu à peu étouffés par l'extension des lésions inflammatoires.

Les lésions nécrotiques de voisinage que décrivent Claisse et Dupré, et qui ne sont pas sous la dépendance directe de l'inflammation, consistent en nécrose de coagulation et en nécrose fibrineuse, cette dernière décelable par la méthode de Weigert.

CHAPITRE III

Sécrétion salivaire chez le diabétique. — Pathogénie des altérations des glandes salivaires.

Nous avons vu précédemment les lésions qu'on pouvait observer dans les glandes salivaires diabétiques : avant d'envisager leur pathogénie nous dirons quelques mots de l'état de la sécrétion salivaire chez ces mêmes malades.

Il est de notion courante et déjà ancienne que chez le diabétique la sécrétion salivaire est diminuée : cette diminution en occasionnant la sécheresse de la bouche rend plus difficiles les mouvements de la langue, d'où la parole lente et empâtée que présentent la plupart des glycosuriques ; de plus cette sécheresse de la bouche contribue encore à augmenter la soif, chez ces malades.

Certains auteurs ont simplement signalé le goût sucré accusé par certains diabétiques ; d'autres tels Mac-Grégor, Martin-Solay, Contour et Grisolle (1) ont cru constater directement la présence du sucre dans la salive. Falk (2) l'a positivement affirmé.

Il est vrai que d'autres auteurs ont formellement nié la présence du glucose dans la salive des diabétiques. Tel

(1) *Trait. de Path. Int.* 9^e édit. 1874, T I, p. 872

(2) *Deutsch Klinik*, 1853.

Claude Bernard pour lequel seuls le rein et la muqueuse gastrique serviraient à l'élimination du sucre en excès. Mosseler (1) n'a pas pu trouver de sucre dans la sécrétion parotidienne.

Il semble vraisemblable cependant que dans certains cas le glycose puisse se montrer dans la salive de tels malades : n'a-t-on pas signalé la présence d'urée dans la salive de certains urémiques ?

D'autres auteurs ont trouvé chez les diabétiques de l'acide lactique dans la salive, Hopp-Seyler (2) par exemple ; M. Lecorché (3) admet l'existence de cet acide. L'acide lactique dans ce cas proviendrait de la fermentation du sucre sous l'influence des bactéries innombrables qui pullulent dans la bouche des diabétiques.

Certains observateurs ont simplement insisté sur la réaction acide de la salive (Bouchardat et Dumas).

On peut supposer avec quelque probabilité que l'acétone pourrait être décelé dans quelques cas.

Quoiqu'il en soit, la présence de ces diverses substances est loin d'exister sans déterminer des lésions buccales importantes. Parmi ces dernières signalons la prolifération épithéliale de la muqueuse linguale qui est rouge, d'aspect pileux et parfois sillonnée de crevasses, la carie blanche dentaire et la gingivite expulsive, si bien étudiées par Alguíé et par Magitot (4).

(1) *Berlin Klinik Wochens.* 1866.

(2) *Asleitung z. Pathol. Anat.* Berlin, 1838.

(3) *Traité du diabète*, 1877.

(4) *Mémoire sur les tumeurs du périoste dentaire et sur l'ostéopériostite alvéolo-dentaire*, 2^e éd, 1873.

Nous en arrivons à la pathogénie des altérations des glandes salivaires que nous avons étudiées dans le premier chapitre de ce travail.

En effet pour ce qui est des parotidites suppurées nous en avons déjà donné précédemment l'explication : elles reconnaissent comme causes l'ascension et la pullulation des microbes de la cavité buccale dans les canaux excréteurs des glandes, à la faveur de la diminution de la sécrétion salivaire.

Mais en ce qui concerne les lésions propres au diabète nous ne pouvons les considérer comme étant sous la dépendance de l'infection. Nous savons bien que MM. Claisse et Dupré ont décrit dans le voisinage des foyers inflammatoires salivaires des lésions nécrotiques, notamment la nécrose fibrineuse et la nécrose de coagulation : ces auteurs les considèrent comme des lésions de voisinage. Mais on rechercherait en vain, dans la majorité des faits que nous rapportons plus loin, la trace de foyers inflammatoires dans les glandes salivaires diabétiques. En cela la glande diabétique diffère totalement de l'appareil salivaire des ataxiques atteints de sialorrhée dont MM. Klippel et Lefas ont étudié l'anatomie pathologique (1).

Il faut donc chercher ailleurs une explication pathogénique. Nous croyons qu'à ce point de vue il faut diviser la question en deux parties : dans la première nous envisagerons les altérations cellulaires et canaliculaires, dans la deuxième des altérations conjonctives et vasculaires.

Les premières doivent pour nous être rattachées aux

(1) *Soc. Biol.* 12 février 1887.

lésions déterminées par les auto-intoxications : N'a-t-on pas décrit de telles lésions dans le foie des dyspeptiques, dans le pancréas des brightiques, etc... ?

Cependant nous devons dire que ce n'est probablement pas le sucre qui entre ici en jeu, si nous nous en rapportons aux expériences de Strauss (1) qui en déterminant des glycosuries expérimentales par piqûre du quatrième ventricule chez le cobaye n'a pas trouvé d'altérations cellulaires du rein.

C'est aux poisons multiples de l'organisme que nous attribuons volontiers les lésions cellulaires des glandes salivaires, de même que les lésions cellulaires du rein des diabétiques. Nous croyons en effet que la lésion d'Armani et d'Ebstein qui, si elle n'est pas identique à ce que nous avons décrit sous le nom de nécrose vitreuse a du moins de grands points de ressemblance avec elle, relève de la même pathogénie et a une valeur que n'a pas celle de l'infiltration glycogénique des épithélium du rein, qu'Ehrlich et Strauss ont étudiée dans le diabète. Nous savons actuellement que cette infiltration s'étend à un grand nombre de tissus normaux et que sa valeur dans le diabète est très discutable. Nous avons du reste plus longuement traité cette question au début de ce travail.

Les lésions épithéliales des canaux excréteurs sont vraisemblablement de même ordre, bien qu'elles prêtent davantage à la discussion et que l'on puisse invoquer pour une part l'influence de l'infection ascendante.

Nous en arrivons à la pathogénie de la sclérose et des

(1) *Archiv. de Physiol.* 1897.

lésions vasculaires. Là encore empruntant la comparaison que nous faisons avec le rein des diabétiques nous dirons que ces altérations relèvent selon toute vraisemblance de l'artéro-sclérose généralisée propre aux malades atteints de diabète gras : en effet comme M. Lanceraux (1) le fait si justement remarquer les diabétiques sont des arthritiques, et l'arthritisme facteur étiologique principal du diabète gras est aussi facteur principal de la sclérose viscérale des diabétiques, quel que soit le siège de cette sclérose. (2)

(1) Clinique de l'Hôtel-Dieu.

(2) L'alcoolisme pourrait d'après nous être également incriminé car il est fréquemment signalé dans les antécédents des diabétiques.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (personnelle).

Diabète sucré gras. — Tuberculose pulmonaire.

Femme de 59 ans. Diabète sucré (300 grammes de sucre en 24 heures dans les derniers jours de sa maladie). Cavernes aux deux sommets. Congestion pulmonaire intense. Pas d'albumine.

Glande sous-maxillaire. — Pèse 7 gr. 50. La pièce est durcie dans l'alcool fort.

Par la teinture d'iode un grand nombre d'acini et les parois des canaux excréteurs donnent la teinte brun acajou caractéristique du glycogène, les vaisseaux et le tissu conjonctif restant jaune clair.

Pas d'infiltration graisseuse proprement dite.

Sclérose interlobulaire nette, adulte, ondulée peu serrée. Sclérose intralobulaire diffuse.

Congestion veineuse sans leucocytose. Épaississement de la tunique externe et musculaire des artères ; la tunique interne est tuméfiée : certaines de ses cellules, à gros noyau arrondi ou irrégulier, sont saillantes dans la lumière du vaisseau.

Légers thrombus dans quelques artérioles.

Les nerfs paraissent sains : peut-être y a-t-il prolifération des noyaux du névrilemme.

Dans les petits canaux excréteurs, dégénérescence granulo-graisseuse du protoplasma des cellules épithéliales et diminution du pouvoir colorant des noyaux.

Dans la plupart des acini, tuméfaction trouble des cellules. Nécrose intense dans d'autres. Parfois les deux lésions coexistent dans le même acinus. Dans certains acini, aspect granulo-grisseux du protoplasma cellulaire avec désordre des noyaux, certains se touchant.

Un assez grand nombre d'acini, avec lumière centrale, parfaitement intacte.

OBSERVATION II (personnelle)

Diabète sucré. — Néphrite

Femme de 61 ans. Diabète sucré. Dans les urines beaucoup de sucre et un nuage d'albumine. Morte avec des accidents asystoliques.

Autopsie. — Endocardite mitrale et aortique. Foie muscade. Petits reins granuleux, avec quelques petits kystes à contenu boueux ; substance corticale très diminuée. Substance grasseuse du hyle augmentée.

Glande sous-maxillaire. — Le volume et le poids (8 grammes) paraissent normaux.

Des fragments sont fixés dans l'alcool à 90° et dans l'acide osmique.

Les coupes des fragments sortis de l'acide osmique montrent, dans le tissu périlobulaire, de grosses cellules

adipeuses en nombre modéré : en revanche ces cellules adipeuses sont assez nombreuses dans les lobules.

Vaisseaux sans granulations.

Granulations presque imperceptibles et en nombre très modéré dans les cellules des acini.

Granulations moyennes et assez nombreuses dans certains canaux excréteurs.

Les coupes de la glande après séjour dans le sérum iodé, montrent une coloration brun acajou fort nette des canaux. Les acini ne se teintent pas en acajou d'une façon évidente.

Les réactifs colorants usuels montrent qu'ils n'existent pas de sclérose ni de lésions des vaisseaux.

Les cellules épithéliales des gros canaux sont multipliées et dans ces points en dégénérescence graisseuse avancée.

Leur lumière renferme des cellules dégénérées et des détritits cellulaires avec gouttelettes de graisse. Ces altérations minimales dans les moyens canaux, sont absentes dans les petits.

Nombreux acini clairs, normaux, à lumière centrale, avec croissants de Gianuzzi très nets. Autres acini non translucides, normaux, sans multiplication des noyaux.

OBSERVATION III

Lésions des glandes salivaires chez un diabétique.

(Lefas. — *Soc. Biol.* 28 janvier 1899)

Homme de 65 ans. Atteint d'un vieux diabète gras constitutionnel et ayant succombé à des complications cardio-rénales.

Glande sous-maxillaire. — Pèse 10 grammes. Elle est gris terne, molle et flasque. Par l'action du liquide de Flemming, on constate de grosses cellules adipeuses peu nombreuses dans le tissu périlobulaire, de nombreuses et fines granulations noirâtres dans certains acini glandulaires, enfin d'abondants détritits graisseux dans les canaux excréteurs.

Les colorations usuelles (carmin, hématoxyline et éosine) montrent les détails suivants :

1° *Tissu conjonctif.* — Sclérose nette à la fois périlobulaire et péri-acineuse, fragmentante, constituée par un tissu conjonctif dense, adulte et paraissant dans les lobules être plus accusée au centre qu'à la périphérie. Elle est en tous points comparable à celle que Klippel a signalée (*Arch. gen. de Med.* novembre 1897) dans certains pancréas infectieux.

2° *Vaisseaux. Canaux.* — La tunique externe et moyenne des vaisseaux est épaissie : les veines remplies de sang renferment de nombreux leucocytes : les artères partiellement ou entièrement obstruées par des thrombus granuleux présentent des cellules endothéliales desquamées et tuméfiées. Leur lame élastique interne est presque invisible.

Les canaux excréteurs sont épaissis : quant aux lésions de l'épithélium elles sont plus accusées dans les gros que dans les petits canaux et consistent en désintégration granulo-graisseuse de la partie centrale transparente des cellules qui finissent par laisser tomber leurs noyaux dans un détritits granuleux occupant la lumière du canal.

3° *Acini glandulaires.* — Un grand nombre sont nor-

maux, bien que le protoplasma des cellules paraisse plus opaque et les croissants de Géanuzzi peu nets. D'autres acini, par groupes de 2 à 5 montrent soit des cellules à protoplasma hyalin et à noyau net, soit beaucoup plus fréquemment des lésions de nécrose. Dans ce dernier cas on voit des acini, renfermant une à deux cellules nettement colorables, le reste de l'acinus étant occupé par une substance claire et réfringente vaguement réticulée.

Dans certains acini, au milieu de cette substance on voit une ou deux cellules à noyau vitreux non colorés ou bien enfin tout l'acinus est occupé par la substance précédente.

La recherche de la dégénérescence amyloïde (procédé de Küssmaul) ou hyaline (procédé de Kühn) a donné des résultats négatifs.

Par contre la teinture d'iode donne aux canaux, vaisseaux et cellules glandulaires la teinte acajou intense du glycogène, le tissu conjonctif restant jaune clair.

Ces lésions de la glande salivaire sont bien différentes de celles que Pilliet a signalées (Soc. Anat. Juin 1890) dans la sous-maxillaire des vieillards.

On peut se demander s'il s'agit d'une altération parallèle à la nécrose des cellules du rein décrite par Ebstein et reconnaissant la même cause ou s'il s'agit du résultat d'une infection chronique ayant son point de départ dans les canaux excréteurs de la glande.

OBSERVATION IV

*Sur les altérations pathologiques des glandes salivaires
ressemblant à celles trouvées dans le pancréas dans
un cas de diabète sucré.*

(Harris : *the Boston Medic. and Surgic. Journal*
n° du 18 mai 1899).

(Résumé)

Malade de 65 ans observé à l'hôpital de Philadelphie. Diabète sucré. Dans ses antécédents héréditaires on relève que sa mère est morte de tuberculose pulmonaire. Lui-même présente des lésions de tuberculose auxquelles il succombe.

A l'autopsie on trouve, outre les lésions pulmonaires, des ulcérations tuberculeuses de l'intestin et de l'athérome des vaisseaux de la base du cerveau. Le pancréas est atrophié : il pèse seulement 35 grammes et mesure 13 centimètres de long sur 4 et 5 centimètres dans ses autres dimensions. Sa surface est lobulée ; sa coloration est normale. Il est dur à la coupe et présente des bandes fibreuses sillonnant le parenchyme (pancréatite interstitielle) ; le canal de Wirsung semble entièrement oblitéré à une courte distance de l'ampoule de Water. On ne trouve pas d'altérations cancéreuses ou tuberculeuses (1).

{1) On ne dit pas s'il existait de la lithiase pancréatique.

Le foie pèse 2.050 grammes : il ne présente rien de particulier. Le canal cystique est entièrement oblitéré par un calcul biliaire.

Le corps thyroïde est normal.

L'auteur a trouvé des streptocoques et un diplocoque dans le poumon qui du reste renfermait des abcès. Le streptocoque se retrouvait dans la rate avec le staphylocoque doré ; les cultures des autres organes furent négatives.

Les glandes salivaires étaient atrophiées notablement ; la parotide droite pesait 12 gr. et la gauche 10 gr. Chaque glande sous-maxillaire pesait 4 grammes les deux sublinguales ensemble 3 grammes. Si l'on tient compte qu'au microscope on reconnut avoir enlevé avec les glandes une assez grande quantité de tissu cellulaire, on peut convenir que l'atrophie était considérable.

Pièces fixées dans le bichlorure de mercure : coloration par l'hématoxyline, l'éosine et le bleu de toluidine.

Les altérations sont identiques dans le pancréas et les glandes salivaires. Il existe un épaissement très marqué des trabécules interlobulaires. Cet épaissement n'est pas uniforme, la même bande étant plus large dans certains points que dans d'autres. En général chaque lobule est isolé par la sclérose, mais cependant çà et là deux ou trois lobules sont réunis et paraissent normaux. Il existe en quelques rares points de la sclérose mono-acineuse, dans d'autres des plaques fibreuses intralobulaires tenant la place d'un certain nombre d'acini.

Certaines artères sont épaissies.

Les canaux excréteurs déformés et comprimés renferment à leur centre des cellules épithéliales ayant perdu leur forme cylindrique.

Autour des artérioles et des canaux on aperçoit très nettement des amas de cellules embryonnaires ; on retrouve également de ces cellules dans certains lobules.

Le tissu conjonctif ne renferme pas de fibres élastiques (l'auteur décrit ensuite des nodules lymphoïdes qui paraissent n'être que des ganglions lymphatiques intraglandulaires).

Bien qu'en général les acini aient été vus atrophiés par la sclérose, Harris signale cependant l'existence d'hypertrophie acineuse.

Les cellules glandulaires sont dégénérées, certaines sont hypertrophiées, à noyau peu colorable ; dans d'autres le proto-plasma est granuleux. Les cellules des conduits excréteurs présentent des altérations identiques.

Dans un fragment musculaire avoisinant une des glandes sublinguales on trouva une trichine enkystée.

Il convient de noter que l'auteur signale lui-même quelques altérations cadavériques épithéliales.

OBSERVATION V

Parotidite à streptocoques chez un diabétique (Claisse et Dupré : *Archiv. de Médec. experim.* — 1^{er} mars 1894, n° 2 p. 271).

Le malade est depuis le 13 juillet 1891 dans le service de M. Lancereaux à l'Hôtel-Dieu. Diabétique, tuberculeux, il est arrivé à un état de cachexie prononcée.

17 février 1892. — Douleur dans la région parotidienne gauche. Saillie légère et douloureuse derrière la branche montante du maxillaire inférieur. Pas de rougeur à la peau. Température, 39,8°-40.

18 février. — Gonflement parotidien très accusé, œdème de la peau sous-jacente et rougeur intense s'étendant jusqu'au cuir chevelu.

19 février. — Prostration extrême.

20 février. — Mort.

A l'autopsie on trouve la glande farcie de petits abcès. La pression fait sourdre un liquide lactescent par l'orifice buccal du canal de Stenon.

Le pus examiné sur lamelles (Gram) et mis en culture n'a donné que des streptocoques. Les inoculations pratiquées soit avec le liquide venant de la glande soit avec les bouillons de culture ont toutes été négatives.

Les coupes de la glande ont permis de reconnaître une parotidite suppurée canaliculaire.

CONCLUSIONS

I. Il existe chez les diabétiques des altérations des glandes salivaires qui sont de deux ordres.

II. Les premières que nous désignerons sous le nom de lésions spéciales au diabète, consistent en hyperplasie conjonctive relevant de l'artério-sclérose et en lésions cellulaires ayant leur origine vraisemblable dans l'auto-intoxication de l'organisme. Ces altérations sont analogues à celles que l'on a décrites dans le rein des diabétiques.

III. Les secondes, lésions infectieuses suppurées, trouvent leur pathogénie évidente dans la propagation par voie canaliculaire de microbes variés émigrés de la cavité buccale.

Vu par le Doyen :

BROUARDEL

Vu par le Président de la Thèse :

G. POTAIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Médecine,

GRÉARD.

